FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 830

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michel, Emile DELEUZE

né le 22 juillet 1939 à Venarey-les-Laumes (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ENCEPHALOPATHIES PANCREATIQUES

Président : M. CONTE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michel, Emile DELEUZE

né le 22 juillet 1939 à Venarey-les-Laumes (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ENCEPHALOPATHIES PANCREATIQUES

Président : M. CONTE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0013

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, à ma Mère,

en témoignage de toute mon affection et de ma profonde reconnaissance pour les études qu'ils m'ont permis de mener à bien

A ma femme,

qui m'a aidé dans l'élaboration de ce travail, en témoignage de mon amour.

A mon frère, à ma soeur,

A mes beaux-parents,

A toute ma famille,

A mes amis,

A Monsieur le Professeur M. C O N T E

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,
qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance
pour l'accueil précieux qu'il nous
a réservé dans son service.

A Nos Maîtres d'Externat :

Mr. le Pr.J. CAROLI, Médecin des Hôpitaux de Paris,

en hommage respectueux et fidèle.

Mr. Le Pr. R. LEIBOVICI, Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

qui a bien voulu nous accepter dans son service, avec l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Mr. Le Pr. Agrégé J. DEMIRLEAU, Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

qui nous a permis d'élaborer ce travail, en témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Mr. Le Pr. DENOIX, Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

qui nous a accueilli et instruit dans son service.

A nos autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Mr. Le Pr. LEMAIRE

Mr. Le Dr. NARDI

Mr. Le Pr. GOSSET

Mr. Le Dr. POUMAILLOUX

Mr. Le Pr. GRASSET

Mr. Le Pr. MOLLARET

Mr. Le Pr. LESOBRE

Mr. Le Pr. CASTAIGNE

en témoignage de reconnaissance.

A Monsieur Le Docteur BODIN,

avec toute notre reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous conseilla dans la réalisation de ce travail.

P L A N

-o-

I - Introduction

II - Rappel historique

III - Travaux expérimentaux

IV - Observations cliniques

V - Etude clinique :

1) Tableau clinique et biologique.

2) Diagnostic différentiel.

3) Physio et anatomo-pathologie.

4) Traitement et pronostic.

VI - Conclusion.

-o-

I N T R O D U C T I O N

La notion d'encéphalopathie pancréatique est actuellement bien établie.

C'est grâce, d'une part aux remarquables travaux expérimentaux de St. Vogel, d'autre part, plus récemment, grâce aux différentes observations cliniques ou anatomo-cliniques, notamment en France, celle de Y. Bertrand et Collaborateurs, que l'on a pu parler d'une véritable toxémie enzymatique ou enzymopathie toxique.

La diffusion des ferments à partir du parenchyme pancréatique nécrosé entraine des lésions viscérales diffuses à tout l'organisme, au niveau du coeur, des plèvres et surtout des reins, mais aussi au niveau de l'encéphale . Les désordres d'ordre psychique qu'elle occasionne, se résument à un tableau de psychose confusionnelle associant une confusion mentale, une désorientation temporo-spatiale surtout et l'existence d'une activité onirique.

A ces manifestations purement psychiques s'associent des signes neurologiques et des signes généraux.

D'autre part, il était fréquent jusqu'ici d'imputer à l'alcoolisme et plus particulièrement au délirium tremens, la survenue d'un état confusionnel ou de désorientation temporo-spatiale, dans les jours qui suivent l'apparition d'une pancréatite aiguë hémorragique.

II - H I S T O R I Q U E

La première étude remonte à I929, Kunos Itsvan rapporte l'observation d'un malade agé de 52 ans, atteint de céphalées et vertiges qui furent suivis d'un délire intense avec forte agitation : le malade présentait en effet descrises toniques et cloniques des membres. La mort survint en 48 heures et l'autopsie apprit l'existence des lésions de stéatonécrose en foyers.

Kunos Itsvan conclut à une encéphalite de même origine toxique généralisée que la pancréatite.

Plusieurs observations associant des lésions pancréatiques et des troubles psychiques ont été rapportées par Edelmann et Leidler en I938.

Balo, en I940, décrivit au cours d'une maladie de Kussmaül, des lésions histologiques cérébrales, dues à des "enzymes lécithinolytiques", coïncidant avec une nécrose pancréatique.

Un an plus tard, Rothermich et Von Haam firent état de 7 observations de pancréatite aigue associée à des troubles psychiques.

D'autre part, en I95I, Stephen Vogel rapporta l'observation clinique complète d'une femme atteinte de pancréatite aiguë

hémorragique, chez qui survint des troubles neuro-psychiques.

Nous rappelerons brièvement ces faits :

Une femme de 44 ans est hospitalisée pour des céphalées accompagnant une hypertension artérielle sévère depuis de trois ans. Depuis six mois étaient apparus une dyspnée nocturne et un oedème malléolaire modéré.

Les investigations cliniques portèrent avant tout sur le système cardio-vasculaire :

. T.A 26/IO - lésions artérielles du fond d'oeil.

. E.C.G. axe gauche : signes d'ischémie.

. Albuminurie discrète, urée sanguine à 0,IO g/I

Il est pratiqué d'abord une sympathectomie droite, suivie trois semaines après, par une intervention analogue gauche.

Les suites opératoires furent difficiles : la malade n'a pas retrouvé entièrement sa conscience. Elle était aréfléxique avec flaccidité totale des muscles de la face et des membres.

D'autre part, une masse épigastrique tendue était nettement palpable pour la première fois, à gauche de la ligne médiane associée à une chute tensionnelle à II/7, une oligurie et une azotémie à 0,6I g/I. La malade décède 72 heures après la seconde intervention.

L'autopsie pratiquée 4 heures après le décès, montra alors, que la tuméfaction épigastrique n'était autre qu'une volumineuse masse hémorragique de la queue du pancréas, la graisse du mésentère étant nécrosée et hémorragique.

Enfin, l'auteur pense qu'il est possible que les manifestations neuro-psychiques puissent être causées par une quantité excessive de ferments libérés par le tissu pancréatique nécrosé et véhiculés dans le sang.

Plus récemment, Y. Bertrand a rapporté une observation complète et admirable dans laquelle un malade atteint de pancréatite aiguë, vérifiée au cours de l'intervention chirurgicale, présentait des lésions histologiques particulières portant sur l'ensemble du névraxe et notamment au niveau de l'étage ponto-cérebelleux.

oOo

III - ETUDES EXPERIMENTALES

Nous nous devons, dans cette étude, de rappeler les remarquables travaux de Stephen Vogel, rapportés en 1951. En effet, cet auteur, a étudié histologiquement les lésions produites expérimentalement, chez le lapin, par les différents ferments pancréatiques.

Dans un premier temps ; le travail a porté sur l'animal, in vivo ; dans un deuxième temps sur le cerveau isolé de rats, in vitro.

Effets de la lipase injectée par voie intra-cérébrale chez le lapin.

I) Technique

- L'auteur utilise une préparation enzymatique contenant 5 à 8 mg de lipase purifiée, provenant de pancréas frais de porc, en suspension dans du sérum physiologique.

- Cette préparation est injectée, sous anesthésie dans la région des noyaux gris centraux de l'hémisphère cérébral droit, à quinze lapins albinos adultes pesant de 2,5 à 3,5 kg.

- Trois animaux sont morts immédiatement après l'injection, et quatre atteints de convulsions moururent après une

période de 3 à 8 heures. Sur les 8 animaux restants, 7 furent tués 2 à IO jours après l'injection, le 8 ème après 6 mois.

- Les cerveaux des 8 lapins furent fixés dans une solution de formol à IO%, puis coupés enfin colorés par la technique de Weil Loyez, le Soudan III, le trichrome Masson le carbonate d'argent et la méthode de Cajal.

2) Résultats

- 3 animaux ne présentèrent aucun signe neurologique. Chez les autres, l'on a pu constater divers troubles : inclinaison ou tremblement de la tête, parésie de la patte avant gauche ou état léthargique.

Ces manifestations survinrent 6 heures après l'injection et persistèrent jusqu'à la mort des animaux.

- Lors de l'étude histologique, 3 animaux ne présentaient aucune lésion anatomique. Par contre, chez les autres existaient : Soit une décoloration grisâtre de I cm de diamètre sur le thalamus droit, celui-ci étant dépourvu de myéline.

: Soit une zone mate, de 0,5 cm de diamètre, amyélinique.

: Soit une zone jaune pâle au niveau de l'hippocampe droit.

Effets de la lipase injectée par voie intra-vasculaire chez le lapin

I) Technique

La même préparation enzymatique fut ici utilisée. 2 lapins reçurent dans la veine de l'oreille, pendant 32 et I20 jours, IO et 6 injections de lipase, alors que trois autres

animaux ne reçurent qu'une seule injection intra-carotidienne, sous anesthésie et sacrifiés 5 à 7 jours après. Au total, furent injectés 200 à II50 mg de lipase.

2) Résultats

- Un animal devint léthargique après la dernière injection, les autres semblaient indemnes.

- Histologiquement, ont été retrouvées des zones de démyélinisation nette, de I à 3 mm de diamètre autour des noyaux gris centraux, au niveau du corps calleux, de la substance blanche cérébelleuse, et du tronc cérébral.

- De ces deux groupes d'expériences, St. Vogel conclut que les modifications produites par les injections intravasculaires de l'enzyme étaient histologiquement identiques à celles obtenues par voie intracérébrale, mais cependant de moindre étendue. Elles étaient caractérisées par des zones de démyélinisation complète, habituellement circonscrites par du tissu cérébral où les gaines de myéline apparaissaient boursouflées, augmentées de volume et faiblement colorées. Par voie intra-vasculaire, les lésions adoptaient très souvent une distribution nettement périvasculaire, mais à aucun moment les vaisseaux sanguins n'ont contenu de thrombi ou montré d'altération pariétale. Il est à remarquer, de plus, que les réactions inflammatoires, au niveau des zones démyélinisées et autour d'elles, étaient des plus modérées. Quelques leucocytes étaient retrouvés au lieu d'injection intra-cérébrale, lorsque celle-ci datait de moins de 2 jours, mais disparaissaient dans des lésions plus anciennes.

Enfin, de petites hémorragies et un oedème modéré furent présents à l'endroit de l'injection intra-cérébrale lorsque celle-ci était récente.

Effets des injections intra-cérébrales d'enzymes protéolytiques chez le lapin

I) Technique

6 lapins reçurent par voie intra-cérébrale, 5 mg de trypsine contenus dans 0,I25 cc de sérum physiologique et 6 autres, 3 à 5 mg de chymotrypsine. Tous les animaux ont été sacrifiés après 3 à IO jours et les cerveaux examinés.

2) Résultats

Macroscopiquement, et histologiquement il existait au lieu d'injection, autant pour l'un que pour l'autre ferment protéolytique, des zones discrètes de nécrose, en foyer de I à IO mm de diamètre, parfois associées à des lésions hémorragiques mais toujours infiltrées d'éléments leucocytaires.

Les différentes coupes histologiques montraient une destruction de tout le tissu cérébral avec nécrose et disparition des cellules nerveuses, des axones et des gaines de myéline. Il est à noter qu'immédiatement à la périphérie de ces lésions, la myéline gardait son aspect normal.

Lorsque l'on injectait des quantités plus grandes d'enzymes protéolytiques se produisait une hémorragie intra-cérébrale massive fatale. Par contre, de plus petites quantités ou bien n'avaient aucun effet anatomo-pathologique ou bien entrainaient des lésions semblables à l'expérience initiale.

Quoiqu'il en soit, à aucun moment une démyélinisation, comparable à l'action de la lipase ne s'est produite.

D'autre part, lorsque les animaux recevaient une préparation pancréatique préalablement portée à IOO° c, pendant 8 minutes, tous survécurent, sans présenter de signe neurologique. 8 jours après l'injection, l'examen histologique montra quelques zones dinfiltration lymphocytaire, mais sur toutes les lames, les gaines de myéline étaient conservées.

D'autres animaux, en revanche, recevant une préparation non préalablement chauffée, manifestèrent des signes d'atteinte du système nerveux central, 4 à 40 heures après l'injection. Microscopiquement existaient d'une part un oedème marqué au lieu d'injection associé aux autres signes de l'inflammation aiguë, d'autre part, des zones de démyélinisation chez les animaux qui vécurent plus de 40 heures.

Effets de la lipase pancréatique sur le tissu cérébral in vitro

I) Technique

- Des fragments de moelle épinière fraiche prélevée sur 6 rats, d'environ I cm d'épaisseur, furent mis dans une solution de lipase pancréatique additionnée de Pénicilline à la dose de 50 unités/ml, et placés à 37°c pendant I2 heures.

- D'autre part des fragments identiques, placés dans la même préparation mais préalablement portée à IOO° pendant IO mn furent étudiés histologiquement.

- Enfin un dernier groupe de fragments fut mis en présence d'enzymes protéolytiques (trypsine et chymotrypsine).

Tous ces éléments furent fixés dans une solution de formol à IO % puis colorés par la technique de Loyez, permettant d'étudier la myéline.

2) Résultats

Sur les coupes provenant de la première préparation contenant la lipase pancréatique, la myéline existant a la périphérie des fragments de tissu nerveux, apparut faiblement colorée. Il en fut de même pour la myéline des racines du nerf spinal. Dans chaque cas, les gaines myéliniques étaient distendues boursoufflées et apparaissaient sous forme de larges éléments globuleux, irréguliers, finement granuleux, de coloration gris pâle.

Toutes ces altérations ne furent point retrouvées, d'une part lorsque les fragments étudiés étaient mis en présence des enzymes protéolytiques, d'autre part lorsque la lipase pancréatique fut préalablement portée à IOO°c.

L'auteur conclut, in Federation Proceedings, que les lésions cérébrales, sous l'action de la lipase pancréatique, devenaient manifestes en moins de 48 heures et persistaient pendant au moins IO jours. Elles étaient caractérisées par une destruction complète de la myéline, avec peu ou pas d'altération des autres structures neuronales et sans signe inflammatoire. La démyélinisation fut fréquemment accompagnée d'un état parétique des animaux.

D'autre part, trypsine et chymotrypsine n'ont pas produit de lésions histologiques analogues.

Ainsi se trouvaient réalisées, grace aux travaux de St. Vogel, les expériences fondamentales tendant à démontrer les différentes actions des enzymes pancréatiques, lipasique et protéolytiques sur le tissu nerveux du lapin in vivo et in vitro.

L'étude expérimentale des enzymes protéolytiques sur l'animal a été reprise plus récemment par des auteurs roumains Nicolau et Badanoiu de Bucarest :

Des lapins reçurent par voie intra-veineuse, 3 injections de trypsine, à raison de 0,5 mg/kg d'enzyme chacune.

Les deux premières injections furent relativement bien tolérées, suivies parfois d'un état d'agitation discret mais passager. Par contre, la dernière injection entraina un choc mortel.

A l'examen anatomo-pathologique du cerveau, existait une vaso-dilatation capillaire importante avec des foyers hémorragiques.

°O°

IV - OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous allons décrire, de façon succinte, quelques observations cliniques, que nous avons pu recueillir.

Observation N°I

Monsieur B...Georges, 67 ans, retraité, est hospitalisé le 29 Octobre I965 dans le service du Pr. Conte pour un syndrome abdominal aigu.

Cet homme a, jusqu'alors, été toujours bien portant : aucun antécédent médical, pas d'éthylisme.

En février I965, brutalement, après un repas plus copieux qu'à l'habitude, survient une crise douloureuse abdominale violente, nocture, réveillant le malade, sans fièvre, ni vomissement. Elle cèdera spontanément en 48 heures.

Cette syptomatologie se reproduit en mai, puis en juillet I965. A cette date, la douleur, accompagnée de vomissements prédominait au creux épigastrique.

Le malade est alors hospitalisé à Brie-sur-Marne. Devant la chute tensionnelle et le taux élevé de l'amylasémie et l'amylasurie, le diagnostic de pancréatite aigue est porté. (G.R. 4 050 000/mm3 - G.B. II 800/mm3 avec polynucléose -

amylasémie 256 unités - amylasurie 5I2 unités - glycémie 0,95 g/l. Quinze jours après, le malade sort avec des tests amylasiques normaux.

Le 28 Octobre I965, une nouvelle crise douloureuse abdominale se reproduit et motive son hospitalisation dans le service du Pr. Conte.

Le 29 Octobre, le malade souffre toujours et vomit, il est apyrétique.

- A l'examen : le creux épigastrique est le siège d'une défense sans contracture, la tension artérielle est à IO/7, le pouls rapide. Différents examens complémentaires sont demandés en urgence. Hémogramme : G.R. 5 300 000 - G.B. I6 600 avec 96 % de polynucléaires.

. Glycémie : I,65 g/l - azotémie 0,40 g/l -

. Kaliémie 3,8 meq

. Amylasémie 22 unités Vincent.

. L'électro-cardiogramme est normal, la radiographie de l'abdomen sans préparation ne montre ni image hydro-aérique, ni pneumo-péritoine.

. La malade reçoit alors, sous perfusion : 3 millions d'unités d'Iniprol, 3 ampoules de novocaïne à I %, I,5mg d'atropine, du chlorure de sodium et de potassium.

Le 30 Octobre, la douleur s'atténue, les examens sanguins restent inchangés, alors que l'on découvre une infection urinaire à germes Gram négatif.

Le lendemain, bien que le malade réponde correctement aux questions posées, l'on assiste à une altération progressive de la conscience, avec survenue de quelques bouffées délirantes. La thérapeutique reste inchangée.

Le premier novembre, Mr. B... sombre dans un état sub-comateux ; il est agité, délirant, deshydraté, son facies est vulteux, il devient fébrile, oligurique. La tension artérielle chute à 8, le pouls est de I04/mm.

L'examen neurologique ne révèle qu'un signe de Babinski bilatéral.

Les examens complémentaires montrent une amylasémie normale à 3 unités Vincent, une azotémie à I,I5 g/l et des taux d'électrolytes plasmatiques un peu diminués.

Au traitement précédent, l'on ajoute 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone associés à une antibiothérapie (pénicilline-colimycine.)

Le 2 Novembre, le malade est retrouvé dans un état de coma vigil, très agité, avec abolition des réflexes ; il est couvert de sueur, la langue est sèche, la température atteint 39°c.

Après l'examen du fond d'oeil qui montre des papilles à bords nets, une ponction lombaire pratiquée ne ramène que du sang, pratiquement pur.

Le tracé électroencéphalographique montre un rythme de base de 9 c/s de faible amplitude, surchargé de fréquences rapides, diffuses. Il est entrecoupé de nombreux éléments théta.

Les stimulations en particulier les appels, font réapparaître un alpha plus ample et disparaître les fréquences théta.

A la fin de l'enregistrement, le tracé se ralentit. Il apparaît un delta diffus, bilatéral, sans doute lié à un trouble plus important de la vigilance puisque les stimulations les plus importantes réussissent encore à faire apparaître un alpha sub-normal et disparaître les altérations lentes.

Conclusion : Tracé normal lorsque le malade est en état de veille, mais il est transitoire et il retombe dans un sommeil assez profond d'où les stimulations ont beaucoup de mal à le sortir.

Ce trouble important de la vigilance est probablement en rapport avec un disfonctionnement profond.

L'amylasémie est toujours normale, mais l'azotémie grimpe à I,80 g/l. La glycémie est normale. Le malade reçoit en plus, du procalmadiol, à raison de deux injections intra-musculaires par jour.

Le lendemain, il reprend progressivement conscience, répond aux questions, mais reste fébrile, tachycardique et oligurique (750 cc).

Parmi les examens complémentaires, notons une azotémie à I,70 g/l avec une urée urinaire à IO g/l et une hypokaliémie à 3,5 meq.

A partir du 4 Novembre, l'état du malade s'améliore progressivement, tant du point de vue clinique que biologique : La température décroit, la diurèse reprend, mais le chiffre de

l'azotémie diminue plus lentement, pour ne redevenir normal que le 22 Novembre (0,50 g/l).

Un contrôle électroencéphalographie est demandé le 5 Novembre : "Il montre un rythme alpha à 9 c/s de répartition et réactivité normales. Il est entrecoupé de rythmes théta nombreux et de bouffées lentes delta bilatérales. Il s'aplatit très souvent et tend à disparaître, extériorisant ainsi un trouble de vigilance, que l'on peut vérifier, car il réapparaît de façon paradoxale sous l'influence de stimulations comme l'ouverture des yeux.

Les rythmes antérieurs sont normaux en fréquence, sous-tendus presque en permanence par un delta du au sommeil et qui disparaît sous l'influence des stimulations.

Conclusion : Tracé montrant toujours une probable intégrité des rythmes cérébraux, caractérisés par l'existence d'un état de sommeil relativement profond d'où les stimulations sortent le sujet, mais pendant un temps relativement court, il est assez comparable au précédent".

Le 8 Novembre, alors que la température est normale, et le restera, survient une douleur basithoracique gauche transitoire associée à une toux sèche, avec à l'ausculation, quelques râles sous-crépitants.

Le I5 Novembre, une ponction pleurale ramène 5 cc de liquide séro-fibrineux stérile, contenant I 800 éléments par mm3, dont 6 % de polynucléaires neutrophiles.

Dans la nuit du I8 Novembre, alors que ces signes s'étaient amendés, survient une nouvelle crise douloureuse abdominale coïncidant avec une réascension du taux de l'amylasémie

(20 unités Vincent) ; ce dernier d'ailleurs, se normalisant 48 heures après.

L'on entreprend alors un bilan radiologique comportant :

I) - Lavement baryté (I7 Novembre I965) : diverticules sigmoïdiens.

2) - Radiographies gastro-duodénales (26 novembre I965) légère antrite, cadre duodénal normal.

3) - Artériographie bisélective (7 Décembre I965) : du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure : aucune anomalie de la circulation pancréatique ; la splénoportographie de retour est normale.

4) - Transit du grêle (II Décembre I965) : normal, aucun signe indirect pouvant faire penser à une lésion pancréatique.

5) - Enfin, le 4 Décembre I965 : la cholécystographie par voie orale, montre une vésicule biliaire exclue, vésicule qui sur la cholangiographie intra-veineuse apparaît non homogène, peu et mal opacifiée, le cholédoque étant d'aspect et de calibre normal.

Après un bilan rénal et hépatique (normal le 6 Décembre I965), le malade est adressé dans le service du Pr. Leibovici pour lithiase vésiculaire. Il est opéré le 2I Décembre I965 par le Pr. Demirleau.

"On peut constater immédiatement et confirmer qu'il y a eu pancréatite aiguë hémorragique, le pancréas est en effet induré. La face postérieure de l'estomac est adhérente, et il y a des taches de cyto-stéato-nécrose.

Après avoir libéré les voies biliaires et mis en évidence le cystique, celui-ci est incisé après avoir mis une ligature distale. Il s'échappe du cystique une quantité de pus avec des petits calculins. Après avoir aspiré à l'aide du suceur, on place la canule de Foures et on fait une cholangiographie qui montre que, à toutes les pressions, même à 40, il n'y a aucun passage dans le duodénum. D'autre part, les pressions négatives sont également élevées, il y a donc un obstacle incontestable au niveau de l'ampoule de Vater. Les radiographies confirment la chose.

Passant le petit conducteur de Bakès (N°3), dans le cystique, on le fait saillir et on remène un fil et fait passer le tire-papille d'Hepp qui permet de faire une papillotomie au bistouri électrique. On a ramené de nombreux débris de calculs.

On lave soigneusement le cholédoque à l'aide de la seringue de Soupault, et quand le liquide sort tout à fait clair, on place une sonde de Nélaton dans le cholédoque par le cystique, on enlève la vésicule en sous-séreuse et on péritonise.

Suture du duodénum.

Fermeture de la paroi sans drainage. Fils et agrafes sur la peau.

Les suites opératoires sont simples. Le malade ne souffre plus, et quitte le service le I4 Janvier I966.

OBSERVATION N° 2

Madame F... Louise, 70 ans, est hospitalisée le 9 Mai 1963 dans le service du Pr. Leibovici pour des douleurs de l'hypochondre droit.

Depuis longtemps, cette malade se plaignait de douleurs sous-costales droites, calmées par les vomissements qui leur faisaient suite.

Le 3 Mai survient une douleur plus intense, à irradiation postérieure, sans nausée ni vomissement, associée à une température de 38°. Devant la persistance puis l'accentuation du syndrome douloureux, la malade est hospitalisée le 9 Mai 1963.

A son entrée, on porte le diagnostic de cholécystite calculeuse.

Dans la nuit du 10 au 11 Mai, la malade se lève, s'agite, elle est désorientée dans le temps et dans l'espace. Son langage est peu cohérent.

Le lendemain, cet état s'améliore pour ne plus se reproduire. A l'interrogatoire aucun antécédent analogue, aucun antécédent psychique ne sont retrouvés.

Le 25 Mai la malade est opérée par le Pr. Demirleau qui constate :

" Une vésicule biliaire très malade mais ne contenant pas de cailloux. La cholangiographie en vision directe et les radiographies sont normales.

- Au niveau de la tête du pancréas, il existe une

induration avec infiltration oedémateuse et hypervascularisation, témoin d'une atteinte aiguë récente. Au niveau du pédicule hépatique, on trouve, en avant et en arrière du col vésiculaire, un foyer de nécrose. On retire à la curette, des débris noirâtres, sans odeur.

- Cholécystectomie, drainage."

Les suites opératoires sont simples.

OBSERVATION N° 3

Monsieur P... André, 50 ans, est hospitalisé le 9 Février I964, dans le service du Pr. Leibovici pour une hématémèse.

Le 7 Janvier, cet homme s'était plaint pendant deux jours de douleurs lombaires droites puis abdominales a prédominance sous-costale droite.

Le 25 Janvier, survint une hyperpyrexie à 40°, isolée, sans douleur. Son médecin lui administra une antibiothérapie comportant : pénicilline, streptomycine et thiophénicol. La fièvre persista, mais devint irrégulière autour de 38°5.

Le 9 Février, une violente douleur scapulaire droite fut suivie deux heures après, d'une hématémèse de sang noir, motivant l'hospitalisation.

A l'entrée, la tension artérielle était à 8/6. Le lendemain le malade souffrait encore. La numération sanguine montrait une anémie modérée (3 500 000 /mm3), une leucocytose normale.

Une nouvelle hématémèse se reproduisit le II Février. Les examens sanguins montrèrent alors :

globules rouges : 3 380 000/ mm3

globules blancs : I6 800/ mm3 avec polynucléose neutrophile.

urée sanguine : I g/l

glycémie : I,95 g/l

Le lendemain, I2 Février, le malade est opéré par le Pr. Demirleau :

"Après libération des adhérences, on ne trouve pas d'ulcère gastro-duodénal. On ouvre alors l'arrière cavité des épiploons, et on voit une tache de cytostéatonécrose, sur la face antérieure du pancréas. En même temps, on constate que le pancréas est induré dans toute son étendue.

On essaie de libérer l'estomac et on tombe dans une cavité postérieure, remplie de caillots nécrosés, brunâtres, organisés, en grand nombre. On les évacue à la pince en coeur et on aperçoit l'aorte. De chaque côté d'elle, il existe deux profondes cavités dans lesquelles le doigt s'enfonce, et on retire encore une grande quantité de caillots du même type.

Il est certain qu'il s'agit d'une nécrose pancréatite."

Dans la nuit du I2 au I3, survint un collapsus cardio-vasculaire avec tension artérielle effondrée à 6, et pouls filant.

Le lendemain cet état s'améliore : T.A. I0/6, diurèse 750 cc. Urée sanguine I,40 g/l.

Lorsque dans la nuit du I3 au I4 Février, le malade s'agite, est obnubilé et sombre dans un tableau de délirium trémens, avec hyperpyréxie, tachycardie et dyspnée.

Il décède le matin du I4 Février.

OBSERVATION N°4

Monsieur W... Andrée 55 ans, est hospitalisé en urgence pour un syndrome abdominal aigu, le 6 Octobre I964, dans le service du Pr. Leibovici.

Dans ses antécédents, l'on notera une tuberculose pulmonaire ancienne, actuellement stabilisée. Le malade avoue boire I litre de bière par jour.

Le 6 Octobre, dans l'après midi, il ressent brutalement une douleur abdominale intense, sans irradiation, associée à des vomissements abondants.

A l'examen, le malade est angoissé, couvert de sueurs, hyperpyrétique, sans état de choc. L'abdomen est le siège d'une contracture nette.

Le lendemain divers examens complémentaires montrent :

- Amylasémie : 30 unités Vincent.
- Amylasurie : 200 unités Vincent.
- Glycémie : I,65 g/l.
- Bilirubinémie : 28 mg/l.
- Hématocrite : 5I %.

Le malade est opéré le 7 Octobre par le Pr. Demirleau :

"Il y a du liquide sanglant dans l'abdomen et une énorme tumeur pancréatique soulève l'estomac. Il y a quelques taches

de bougie très rares, mais surtout un énorme hématome occupant le pancréas d'un bout à l'autre.

La vésicule biliaire est bleuâtre, très saine, mais l'on croit préférable de pratiquer une cholécystectomie".

Monsieur W... sort le 5 Novembre I964 avec le diagnostic de pancréatite aiguë hémorragique.

Onze mois plus tard, en Octobre I965, de nouvelles douleurs abdominales apparaissent.

Devant l'existance d'une éventration abdominale l'on décide d'en pratiquer la cure chirurgicale.

Après un bilan rapide :

- Amylasémie normale : 7 unités Vincent.
- Amylasurie : 25 unités Vincent.
- Urée : 0,I5 g/l.
- Glycémie : 0,95 g/l.

Le malade est opéré le I3 Octobre par le Docteur Noureddine qui constate :

"Un pancréas induré dans son ensemble avec une nette prédominance au niveau de la queue".

Le lendemain se manifeste une nette agitation, le malade semble être dans un état de rêve : il parle seul. La température monte à 39° c. Le diagnostic porté alors est : délirium tremens, dans sa phase prodromique.

Le I5 Octobre, la température est sub-normale, et le malade redevient calme.

°O°

V - E T U D E C L I N I Q U E

I - TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

- Clinique

Comme il avait été déjà signalé dans d'autres observations cliniques, nous avons remarqué l'existence d'un temps de latence plus ou moins long entre le syndrome abdominal aigu et l'apparition des manifestations psychiques ou neuro-psychiques. Cette période pour plusieurs auteurs, est en moyenne d'environ 48 heures.

A la période d'état, le tableau réalisé associe :

I - Un syndrome psychique comportant :

- un état de confusion mentale avec perte de la mémoire et obnubilation intellectuelle allant du simple engourdissement de la pensée, jusqu'à un état de torpeur, voire de coma.

- une désorientation temporo-spatiale.

- enfin une activité onirique, le sujet étant en proie à d'intenses hallucinations terrifiantes.

2 - Un syndrome neurologique :

- les manifestations hallucinatoires entrainent un état d'agitation psycho-motrice surtout net le soir ou pendant

le sommeil.

- une hypertonie musculaire peut s'observer.

- un tremblement est fréquemment retrouvé.

- signalons enfin la possibilité d'une dysarthrie ou d'une ataxie cérébelleuse.

3 - Des signes généraux complètent enfin le tableau :

- La température peut atteindre 40°c. S'y associent une tachycardie, un hypotension, l'existence de sueurs profuses, le tout aboutissant à un état de deshydratation.

- Biologie

. La déshydratation sera responsable de désordres hydro-électrolytiques : Na-K avec répercussion sur l'électro-cardiogramme.

. Fréquemment l'on constate une élévation du taux de l'urée sanguine.

Enfin en ce qui concerne les dosages enzymatiques, seule l'amylase est facilement dosable dans le sang et les urines. Son taux est variable, pouvant être normal lors des manifestations neuro-psychiques, ce qui fut le cas dans l'observation N°I.

2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Au terme de cette étude clinique et biologique, l'on pourrait se demander, lorsque les signes généraux apparaissent au premier plan, s'ils ne pourraient pas être responsables en tout ou partie des manifestations neuro-psychiques observées. Une hyperazotémie élevée comme une perturbation profonde l'équilibre hydro-électrolytique peuvent être à l'origine de troubles

neurologiques pouvant aller jusqu'à un état comateux. Il est bien certain que l'on peut observer au cours des pancréatites aiguës des comas purement hyperazotémiques dus à une insuffisance rénale.

Devant un coma de cause non établie, il convient de penser à l'existence possible d'une pancréatite aiguë hémorragique responsable.

D'après une étude de Chaumont-Oppermann et Fruhling, sur I5 malades décédés dans un tableau de pancréatite aiguë, dûment vérifiée à l'autopsie, 8 d'entre eux avaient été hospitalisés pour un coma sans que l'on ait pu porter de diagnostic étiologique précis. Ce n'est que l'examen anatomo-pathologique qui permit d'en préciser la cause.

En dehors de l'hyperazotémie et des désordres hydro-électrolytiques plasmatiques, qui constituent bien, des éléments de diagnostic différentiel de l'encéphalopathie d'origine pancréatique, il est un autre qui est de loin le plus important, surtout dans notre pays, et qui est constitué par l'alcoolisme. Parmi les manifestations cérébrales de l'alcoolisme chronique que l'on peut observer, les psychoses alcooliques aiguës et subaiguës sont les formes qu'il convient de discuter avant tout. Il est bien certain que les manifestations cérébrales sont très fréquentes et très polymorphes mais l'on peut en identifier schématiquement deux groupes :

Tout d'abord les délires hallucinatoires subaigus, constituant une psychose subaiguë éthylique, semblent encore plus fréquents que le délirium tremens et se manifestent essentiellement par un tableau confuso-onirique avec altération minime de

l'état général. Mais cet état peut être le prélude au délire alcoolique aigu que représente le délirium tremens.

Le tableau clinique de cette affection est actuellement bien codifié, après un phase prémonitoire de 2 à 3 jours comportant des troubles digestifs, généraux et neuropsychiques (crampes, tremblements, hyperalgie, crise d'épilepsie généralisée, puis état confuso-onirique, se trouve réalisé le tableau de la période d'état associant :

. Des signes généraux sévères.

. Une agitation incessante avec tremblement intense généralisé.

. Et un grand syndrome confuso-onirique.

Alors que l'examen neurologique objective 3 symptômes importants : le tremblement, la dysarthrie et l'incoordination motrice.

Quant aux encéphalopathies carentielles des alcooliques en particulier l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (ou "polioencépahlite aiguë hémorragique supérieure") elles seront objectivées par l'hyperpyruvicémie spontanée ou provoquée et l'élimination urinaire de l'acide xanthurénique après ingestion de tryptophane.

Comme l'on a pu le constater, toutes ces manifestations d'origine alcoolique réalisent un tableau relativement voisin de celui décrit pour l'encéphalopathie d'origine pancréatique, à tel point que devant des manifestations neuro-psychiques diverses, l'on porte souvent le diagnostic de delirium tremens ou de délire sub-aigu alcoolique. Or de tels troubles peuvent se voir chez des

sujets atteints de pancréatite aiguë hémorragique, n'ayant aucun passé éthylique, comme le malade de notre observation N°I.

Pour quelques auteurs, et notamment A. BERNARD, diverses manifestations telles qu'un état confusionnel, des hallucinations visuelles ou un véritable syndrome de Korsakoff peuvent survenir chez des sujets n'ayant aucun antécédent éthylique.

Certains auteurs, enfin, se réferrant à une statistique américaine, signalent qu'à l'autopsie de malades ayant eu un delirium tremens, l'on a pu mettre en évidence chez eux des lésions de pancréatite aiguë hémorragique manifestes.

D'autre part, l'anoxie constitue aussi un élément important du diagnostic différentiel. En effet, cet état peut être à l'origine de bien des manifestations neuro-psychiques, témoins de lésions cérébrales. Ces signes de souffrance nerveuse peuvent consister en troubles déficitaires : détérioration de la mémoire, du jugement, de l'attention ou d'excitation, euphorie, hallucinations sensorielles.

L'on en rapprochera l'intoxication oxycarbonée où le facteur essentiel est l'anoxémie, par blocage chimique de l'hémoglobine. Les manifestations neuro-psychiques occupent une place particulière parmi les complications de l'intoxication oxycarbonée ; elles peuvent apparaître au cours du coma mais aussi survenir après un intervalle libre souvent long, des semaines, voire des mois. Enfin, les lésions histologiques du cerveau sont bien connues actuellement associant des lésions vasculaires pariétales et une démyélinisation diffuse de la substance blanche du centre ovale, véritable myélopathie selon le therme de Grinker.

A ce propos, et dans une observation clinique récente, il a été rapportée, chez une malade, la survenue d'une encéphalopathie pancréatique au décours d'une intoxication oxycarbonée. Certains auteurs ont pu proposer comme traitement d'une encéphalopathie survenant après intoxication oxycarbonée l'administration d'antitrypsiques.

Quoiqu'il en soit, l'anoxie, au cours d'une pancréatite aiguë hémorragique, peut se manifester chez un malade, se trouvant en état de choc sévère avec collapsus cardio-vasculaire intense, responsable du retentissement cérébral.

Enfin, l'encéphalopathie hypoglycémique, bien connue actuellement, peut être à l'origine de manifestations neuro-psychiques diverses.

Trois sortes d'accidents peuvent s'observer :

- des accidents convulsifs,
- un coma,
- ou des troubles psychiques.

Ils sont rarement interprétés exactement à leur début.

En ce qui concerne les troubles purement psychiques, ils sont transitoires, variés et variables chez un même sujet : l'élément dominant en est l'état confusionnel. Mais les notions d'horaire de survenue, de sédation par l'ingestion de sucre et éventuellement le taux de glycémie en période aiguë pourront orienter le diagnostic.

3 - PHYSIO et ANATOMO-PATHOLOGIE.

. Physicpathologie

Les processus biologiques, qui se succèdent au cours d'une pancréatite aigue, peuvent être divisés grossièrement en cinq étapes :

- une phase intraglandulaire.
- une phase de diffusion tissulaire
- le passage des enzymes dans le sang circulant
- le stade de toxémie enzymatique
- enfin, la cessation de l'action pathologique des enzymes ;

chacune de ces étapes pouvant s'intriquer et s'exalter réciproquement.

Au cours de la phase intra-glandulaire, le fait essentiel est l'irruption du suc pancréatique dans les espaces périacineux. Les ferments activés par les kinases cellulaires et leucocytaires peuvent alors développer très rapidement leur action enzymatique. La trypsine, infiltrée dans les septas péri-acineux exerce sa protéolyse sur la substance fondamentale du tissu conjonctif et nécrose les éléments de ce dernier, en même temps que se libère un de ses constituants, l'histidine, qui par décarboxylation, est aussitôt transformée en histamine.

Sous l'influence de la trypsine, le tissu conjonctif devient oedémateux, et par conséquent plus perméable, c'est par ce phénomène physique essentiel que va se produire une diffusion rapide du suc pancréatique.

Celui-ci ne pouvant être éliminé par les canaux excréteurs, sera drainé par les lymphatiques pour gagner le canal thoracique : ainsi explique t-on leur présence excessive dans le courant sanguin, où seule l'amylase est facilement dosable.

Une fois drainés et versés dans le sang, les ferments vont pouvoir provoquer des lésions dans tous les viscères de l'organisme, non seulement au niveau de l'encéphale, mais aussi des reins surtout (nécrose corticale), du péricarde, de la plèvre, (épanchement pleural riche en amylase).

Cependant, avant que les lésions cérébrales ne se manifestent sur le plan clinique, existe un certain temps de latence que nous avons déja signalé et qui est fréquemment retrouvé.

Ainsi se trouve réalisée une toxémie enzymatique, ou mieux, une enzymopathie toxique (A. Bernard.) Signalons que tous ces phénomènes peuvent s'observer au cours des traumatismes violents du pancréas (ruptures complètes du pancréas) comme pour les nécroses aiguës (L. Dérobert).

Pour d'autres auteurs, et notamment l'Ecole de Strasbourg, la diffusion enzymatique dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës, se fait essentiellement par la voie lymphatique. C'est par cette voie que se produiraient en général les épanchements pleuraux et péricardiques que l'on a pu observer au cours des pancréatites.

D'autré part, ces auteurs pensent que les notions de "toxémie enzymatique" rapportées au cours des différents travaux les plus récents, sont discutables quant aux conséquences physiopathologiques de l'affection causale : la toxémie semble être

de nature différente. Leur conclusion repose d'une part sur une étude clinique. Concernant 37 malades dont le diagnostic de pancréatite aiguë avait été vérifié par contrôle opératoire ou autopsique, et d'autre part sur une étude expérimentale reposant sur 107 cas de pancréatites aiguës réalisées chez le chien.

A l'appui d'arguments cliniques et expérimentaux, les auteurs concluent donc que la toxémie est vraisemblament liée à une libération de protéines toxiques, à partir des foyers de nécrose pancréatique et péri-pancréatique.

Enfin, un auteur russe, Sharafeev, fait état d'un travail portant sur 283 malades atteints de pancréatites aiguë. parmi lesquels 42 présentaient des troubles neuro-psychiques divers : pertes de connaissance, délires, excitations ou convulsions. De ces différentes manifestations, l'auteur semble tenir pour responsable l'existence de troubles circulatoires dus à une hypertension des veines cérébrales et des sinus de la dure-mère, en rapport avec la pancréatite elle-même.

Cette hypertension veineuse entraine un oedème cérébral d'où survenue d'une hypertension intra-cranienne, objectivée par l'examen du fond d'oeil.

. ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Macroscopiquement, le cerveau n'est le siège d'aucune manifestation pathologique particulière extérieure. A la coupe, l'on peut mettre en évidence l'existence de minuscules foyers de coloration plus pâle, ou au contraire hémorragiques. A aucun

moment, le tissu cérébral n'est apparu friable ou entièrement nécrotique.

- Microscopiquement : les lésions anatomo-pathologiques avaient déjà été aperçues par St. Vogel lors de l'autopsie de sa malade, où l'examen histologique des hémisphères cérébraux montrait par endroits des zones de démyélinisation, lorsque les coupes étaient colorées spécifiquement par la méthode de Weil. Souvent cette démyélinisation adoptait une distribution périvasculaire. Les cellules nerveuses étaient colorées à des degrés variables, mais elles et leur axone étaient généralement intacts. Il n'existait aucun élément inflammatoire.

Quelques petites hémorragies périvasculaires étaient présentes, mais les vaisseaux sanguins furent normaux, ne montrant q'une discrète fibrose dans l'épaisseur de leur paroi. Les préparations au Soudan III, n'ont pas mis en évidence l'existence d'embolies graisseuses dans le cerveau et au niveau des poumons.

Et l'auteur conclut que dans cette observation les lésions cérébrales faites de nombreuses zones de démyélinisation avec discrète destruction neuronale, sans participation inflammatoire étaient identiques aux lésions obtenues expérimentalement sur des animaux au moyen d'une lipase d'origine pancréatique.

La distribution périvasculaire des lésions cérébrales et leur plus grande fréquence au niveau de la substance grise, hautement vascularisée, firent suggérer à St.Vogel l'existence d'une substance myélinolytique véhiculée par le sang.

Mais plus récemment c'est à Y. Bertrand, que l'on doit une étude complète anatomo-clinique d'un sujet atteint de pancréatite aiguë hémorragique vérifiée histologiement. Sur les coupes, l'auteur pu constater des lésions de démyélinisation périvasculaire portant sur l'ensemble du névraxe, mais prédominant à l'étage ponto-cérébelleux.

D'autre part, Y. Bertrand a pu mettre en évidence des lésions nécrotico-hémorragiques situées au voisinage immédiat des vaisseaux, au point que parfois, l'hémorragie ou la nécrose entourent un capillaire d'une collerette d' hématies ou de tissu malacique.

Les lésions peuvent être de siège cortical entrainant des troubles psychiques ou diencéphaliques se manifestant par une hypertonie musculaire avec contracture spasmodique.

En résumé, deux groupes de manifestations lésionnelles peuvent être constatés :

D'une part, des zones hémorragiques et des lésions nécrotiques,

D'autre part des foyers de démylinisation.

La caractéristique de ces altérations est qu'elles sont centrées par des capillaires, tendant à prouver que les ferments pancréatiques sont véhiculés par le courant sanguin.

4 - TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Lorsque le tableau clinique d'une pancréatite aiguë hémorragique est évident, l'on met en oeuvre un traitement

symptomatique :

. Contre l'état de choc : les analeptiques cardio-vasculaires - oxygénation.

. Contre les désordres hydro-électrolytiques et métaboliques : réhydratation soigneuse avec Cl Na - Cl K - Ca et insuline.

. Contre l'infection : des antibiotiques.

. Contre la douleur : des antialgiques, novocaïne en perfusion par exemple.

. Des antihistaminiques : phénergan.

Enfin, l'on administrera dès la phase aiguë des antitrypsiques. En principe, étant donnée la rapidité de diffusion des enzymes et de formation des lésions, l'antitrypsine doit être injectée à fortes doses et aussi précocement que possible.

Lorsque la pancréatite ne se manifeste que sous une forme subaiguë ou que la thérapeutique antitrypsique n'a pas été mise en oeuvre dès le début, les lésions cérébrales pourront s'installer, sans qu'alors les antiferments ne puissent agir.

Des auteurs ont rapporté des cas où des perfusions de Viadril, qui a aussi une action certaine sur le delirium tremens, ont fait cesser les troubles psychiques. Le malade de notre observation N° I a reçu des doses modérées de Procalmadiol. Il faut donc insister sur la nécessité d'un diagnostic et d'une thérapeutique précoces.

Au point de vue du pronostic, il semble que les manifestations neuro-psychiques de l'encéphalopathie pancréatique ne

soient que transitoires. Elles guérissent sans séquelles cliniques apparentes, leur pronostic est donc favorable.

Par contre, la maladie causale continue à évoluer pour son propre compte, avec ses récidives aiguës et la possibilité de nouvelles manifestations neuro-psychiques, la constitution d'un faux kyste du pancréas ou enfin son évolution vers une pancréatite chronique récidivante.

°O°

C O N C L U S I O N

En résumé, l'encéphalopathie d'origine pancréatique longtemps méconnue, est actuellement admise et bien codifiée.

C'est ainsi, grâce aux travaux expérimentaux de St. Vogel qui a mis en évidence, in vivo et in vitro, des lésions histologiques cérébrales associant une démyélinisation due à l'action élective de la lipase pancréatique, et des foyers nécrotico-hémorragiques dus aux enzymes protéolytiques, que l'on a pu mettre sur le compte de la toxémie enzymatique, des manifestations neuropsychiques survenant au décours de pancréatites aiguës hémorragiques.

Depuis, de nombreuses observations cliniques ou anatomo-cliniques complètes ont pris jour.

Après un temps de latence de durée variable, habituellement égal à deux jours, se développe un tableau de psychose confusionnelle avec altération de l'état général.

Aux facteurs déclenchants enzymatiques existent des facteurs adjuvants essentiellement constitués par l'hyperazotémie, un déséquilibre hydro-électrolytique et surtout l'alcoolisme. A tel point que de nombreuses manifestations psychiques à type de confusion mentale survenant chez des malades porteurs d'une

pancréatite aiguë hémorragique sont souvent considérées comme étant d'origine éthylique.

°O°

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. CONTE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - ALBOT G. et POILLEUX F.

Actualités hépoato-gastro-entérologiques de l'Hôtel-Dieu.
Masson Edit. Paris, 1964.

2 - BERNARD A.

Les pancréatites aiguës.
Doint edit. Paris, 1963.

3 - BERNARD A. et LAMELIN P.

Modes de diffusion des lésions dans la pancréatite aiguë : conséquences anatomo-cliniques.
Arc. Maladies app. dig. 1961 - 50, 1010 à 1020.

4 - BERNARD A. DELATTRE A. et LAMELIN P.

Le rôle de trypsine dans la pancréatite aiguë.
Arch. Mal. App. Dig. 1958 47 507 à517.

5 - BERNARD A.

Ia pancréatite aiguë : toxémie znzymatique,
Etude expérimentale des antitrypsines.
Presse Mle 1959 - 67 - N°61 - 2351 à 2353.

6 - BERNARD A. LAMELIN P. et DELATTRE A.

Comportement de l'amylase dans les pancréatites aiguës.
Arch. Mal. App. Dig. 1964 - 53 - N°4 - 359

7 - BERNARD A.

Pancréatite aiguë : la part de l'histamine dans la génèse de certains de ses symptômes.
Arch. Mal. App. Dig. Juin 1959 48 714 à 724.

8 - BERTRAND I. CERBONNET G. et Mme GODET-GUILLAIN J.

Contribution à l'étude des encéphalopaties d'origine pancréatique.
Revue neur. Avril 1958 Tome 98 N°4 245.

9 - BRICKNER R.M.

Arch. Neurol. And Psychiat. 1930 - 23 - 713.

10 - COLDEFY J.M. et BRUNET M.

Troubles psychiques révélateurs d'affections chirurgicales du pancréas.
Presse. Male - 1961 69 N°28 1275 à 1278.

11 - CRANDELL L.A. - CHERRY I.S.

Arch. Neurol. and Psychiat. 1932 - 27 - 367.

12 - DEROBERT L.

Ruptures complètes du pancréas/
Presse. Male - 27 Mai 1961.

13 - GAULTIER - FOURNIER - GERVAIS - BODIN.

Encéphalopathie pancréatique survenue au décours d'une intoxication oxycarbonnée.
Presse Male 1964 - 72 - N°54 - 3263 . 3265.

14 - GRENIER J.E. - GILLET M. - LAVERNHE G. - OBERLING F. WEISS AG.

Les pancréatites aiguës. Etudes clinique et expérimentale. Conception modifiée des notions de toxémie enzymatique et du traitement.
Revue du Praticien - 1965 Tome XV - N°26 3468.

15 - KUNOS ITSVAN.

Akute pancréatitis mit encephalitischen symtomen.
Gyogyaszat. 1929 I - N°2 - 114 à 146.

I6 - KUNTZ F.

Contribution à l'étude des encéphalopathies d'origine pancréatique.
Thèse médicale. PARIS I96I.

I7 - NICOLAU S.G. - BADANOIU

Presse. Médicale I96I - 69 - N°26.

I8 - DAKLEY C.L. WARRACK G.H. VAN HEYNINGEN W.E.

J. path. and Bact. I946 - 58 - 229.

I9 - OLIVIER J.J.

Le syndrome psycho-pancréatique chirurgical.
Thèse médicale. PARIS I962.

20 - POILLEUX F. et COUSINET G.

Deux observations de pancréatites aiguës avec manifestations d'encéphalopathie traitées par les antienzymes.
Arch. Male. App. Dig. I963 - 52 - N°I0 - I038.

2I - ROBB SMITH A.H.T.

Journal Lancet - I945 - 2 - 362..

22 - ROBERTSON T, KELLNER A, THAL A.

Procedings of the american association of Path and Bact.
Am. J. Path. I95I - 27 - 753.

23 - ROTHERMICH N.O., VON HAAM E .

Pancréatic encéphalopaty
J. Clin. Endorcr. I94I - I - N°II - 872 à 88I.

24 - SARLES H., CAMATTE R.

Pancréatites aiguës. Conceptions et thérapeutiques récentes.
Masson edit. Paris 1963.

25 - SCARPELLI.

Fat necrosis of bone marron in acute pancréatitis.
Am. J. Path. 1952 - 32 - N° 5 - 1077 à 1088.

26 - VOGEL F.S.

Demyélinization induced expérimentally by means of lipase.
Federation proceeding 1950 - 9 - N° I - 347.

Cerebral demyelinization and focal visceral lésions in a case of acute hemorragic pancreatitis with a consideration of the possible role of circulation enzyme in the causation of the lesions.
A.M.A. Arch. of Pathology 1951 - 52 - N° I - 355 à 362.

27 - VOGEL F.S.

Am. J. Path. 1950 - 26 - 670.

28 - VOGEL F.S.

Demyelinization induced in living rabbits by means of a lipolytic enzyme preparation.
J. Experim. Med. 1951 - 93 - 297 à 304.

29 - WEIL A, Cleveland D.A.

Arch. Neurol. and Psychiat. 1932 - 27 - 375.

°0°

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90